

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16075

研究課題名（和文）血栓後症候群における予測因子の探索と静脈弁機能変化の検証

研究課題名（英文）Research of the predictive factors and venous valve function in post-thrombotic syndrome

研究代表者

岡野 光真（Okano, Mitsumasa）

神戸大学・医学研究科・助教

研究者番号：70932846

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：当院で抗凝固療法を開始した中枢性の下肢深部静脈血栓症患者における血栓後症候群合併例の患者背景、血液検査、画像検査の評価によって、血栓後症候群発症の予測因子を検証した。下肢静脈エコーや造影CT検査における血栓量や分布、発症時の有症状が予測因子となる可能性はあるが、少数例の検討に留まるため、追加の観察期間を要する。またマウス下腿静脈結紮による静脈血栓モデルを用いた静脈弁部を含めた血栓の生体イメージングによって、血栓形成後に弁部の逆流を含む血流変化や血管リモデリングによる弁機能不全を合併するか検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

深部静脈血栓症に伴う血栓後症候群は、抗凝固療法が奏功した血栓消失後においても発症する慢性期最大の合併症であり、罹患した患者は長期的な通院加療を要する。しかしながら、静脈弁機能不全が中心の病態と考えられるものの十分に検証されておらず、本研究による早期診断に有用な予測因子の同定や病態解明が疾病対策に有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the predictive factors of post-thrombotic syndrome in patients with central deep vein thrombosis of the lower extremities who started anticoagulant therapy at our hospital. The size and distribution of venous thrombus and the presence of symptoms may be predictive factors, but an additional observation period is required. In addition, we studied the blood flow changes and valvular dysfunction after thrombus formation around the venous valve by in-vivo imaging of a mouse venous thrombosis model.

研究分野：循環器内科学

キーワード：静脈血栓 静脈弁 血栓後症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

深部静脈血栓症や静脈血栓塞栓症は、画像診断や抗凝固薬を中心とした治療法が進歩するものの未だに世界的に死因の上位を占める。また癌治療の進歩を背景に、静脈血栓症の発症、再発リスクが特に高い担癌患者の増加に伴い、今後も患者数の増加が見込まれる。血栓形成機序や急性期治療の研究が進む一方、深部静脈血栓症患者の約 30%が罹患する血栓後症候群についての認知度は低く、診断方法や治療方針も確立されていない。そのため、高リスク症例の抽出による予防的介入や早期診断が求められる。

血栓後症候群発症の病態について、単なる血栓残存や物理的な静脈弁機能不全のみならず、炎症との関連性も示唆される。静脈血栓症の多くは、血流鬱滞による特異性と診断されているものの、基礎疾患や病態を十分に評価した上での臨床的因子やバイオマーカーの探索が求められる。

また申請者らは生体イメージング可能かつ病理学的にヒト静脈血栓に類似した新規のマウス下腿静脈血栓モデルの開発に成功した。本モデルは、静脈弁を有する大腿静脈における世界初の血流鬱滞血栓モデルであり、静脈結紮や血栓形成によるダイナミックな血流変化の可視化に成功した。血栓後症候群の病態の中心と考えられる生体の静脈弁機能不全に着目し、本モデルを利用した研究が有用と考えた。

2. 研究の目的

深部静脈血栓症に伴う血栓後症候群は、抗凝固療法が奏功した血栓消失後においても発症する慢性期最大の合併症であり、罹患した患者は長期的な通院加療を要する。しかしながら、現存する血栓後症候群の診断基準は臨床症状と所見に基づいており、病態についても静脈弁機能不全が中心と考えられるものの十分に検証されていない。疾病対策のためには、早期診断に有用な予測因子の同定や病態解明が求められる。

本研究の目的は、血栓後症候群に関連する予測因子を探索し、静脈弁機能変化を解析することで、血栓後症候群の高リスク症例抽出や早期診断を目指すことである。

3. 研究の方法

本研究では、深部静脈血栓症患者の血栓後症候群発症に関連する予測因子を解析し、マウス生体血栓モデルを利用した静脈弁機能変化を検証する。

第一に、下肢深部静脈血栓症患者を対象にした臨床的検討を行う。具体的には、抗凝固療法の適応となる中枢性の下肢深部静脈血栓症患者を対象として、血栓後症候群に関連する臨床症状、血液検査、画像所見などを経時的に評価する。長期臥床や周術期発症など血流鬱滞が主体の静脈血栓症のほか、悪性腫瘍、血栓性素因、炎症性疾患を背景にした多彩な症例を対象とし、血栓後症候群と炎症マーカーとの関連性に着目する点で独自性がある。

第二に、マウス下腿静脈結紮による静脈血栓モデルを用いた生体イメージングによって、血栓形成後に弁部の逆流を含む血流変化や血管リモデリングによる弁機能不全を合併するか検証する。従来の血管モデルのような非生理的モデルを用いた研究とは異なり、生体における弁機能およびその障害の評価を行い、ヒト血栓後症候群の病態に迫る。

4. 研究成果

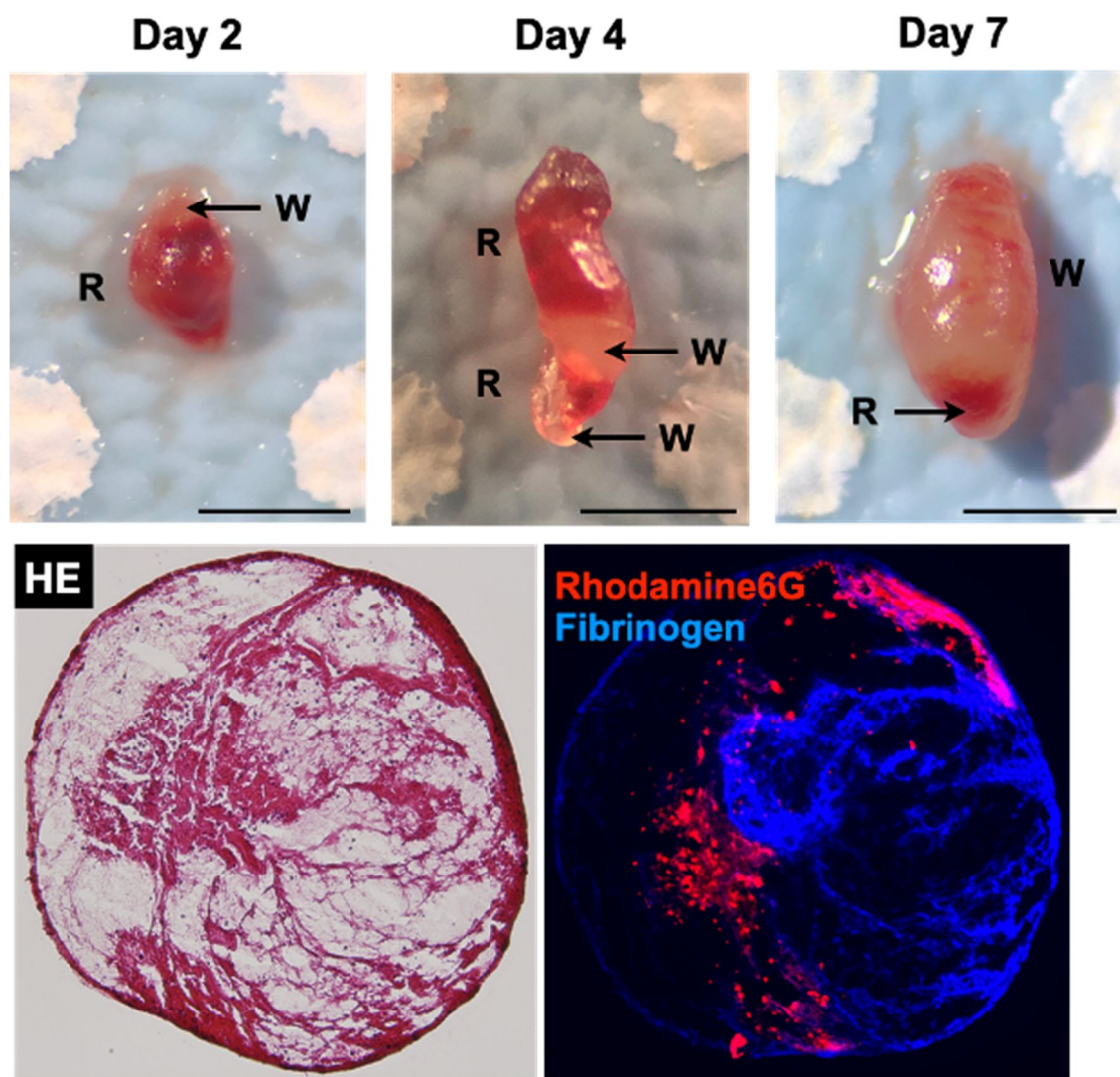
まず当院で抗凝固療法を開始した下肢深部静脈血栓症患者において、血栓後症候群合併例の患者背景や血液検査プロファイル、下肢静脈エコー所見を後方視的に評価し、予測因子を検証したが、有意な結果を得られなかった。

次に当院で抗凝固療法を開始した中枢性の下肢深部静脈血栓症患者を対象として、経時的に臨床所見や下肢静脈エコー所見に基づいて血栓後症候群合併の有無を評価し、患者背景、画像所見、血栓性素因項目、凝固線溶系マーカー、炎症性サイトカインについて検証した。下肢静脈エコー検査や造影 CT 検査における血栓量や分布、発症時の有症状が予測因子となる可能性はある

が、少数例の検討に留まるため、追加の観察期間を要する。

またマウス下腿静脈結紮による静脈血栓モデルを用いた静脈弁部を含めた血栓の生体イメージングによって、血栓形成後に弁部の逆流を含む血流変化や血管リモデリングによる弁機能不全を合併するか検証した。特に静脈弁部を含めた血栓の生体イメージングおよび病理学的評価を行った。静脈弁の蛍光イメージングに成功したが、微小な弁の病理学的評価に難渋した。

本研究の過程において、マウス下腿静脈結紮後、従来のモデルとは異なり日の単位でフィブリン血栓を形成する、より臨床病態に近い静脈血栓モデルの作成に成功した。本モデルを用いて、フィブリン血栓と血小板血栓が混在する赤白色血栓の構成について、時間経過に伴って血小板成分が増加することを確認した (図)。本モデルの静脈血栓は、従来のモデルよりも器質化が進んで病理評価に適しており、血栓形成後の静脈弁機能不全評価にも有用と考える。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------